Hématologie et médecine interne

N°CA 148

Anémie hémolytique auto-immune révélant une mutation gain de fonction STAT1 et un lymphome de la zone marginale

Margot LECOMTE[1,2], Leslie BERCU[1], Alexandra AUDEMARD-VERGER[1,2]
[1]Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Tours, France
[2]Université de Tours, France

INTRODUCTION

Les mutations *gain of function* (GoF) de **STAT1** induisent une hyperactivation des voies de signalisation des interférons de type I et II, responsable d'une réponse Th1 exacerbée, d'un déficit en Th17 et Treg, et d'une susceptibilité accrue aux candidoses cutanéomuqueuses chroniques et aux infections fongiques invasives. Elles sont également associées à des manifestations auto-immunes variées (thrombopénie, neutropénie, hépatite auto-immune, vitiligo, anémie hémolytique réfractaire, aplasie médullaire). L'association à des hémopathies lymphoïdes reste, en revanche, débattue.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un homme de 40 ans hospitalisé pour asthénie et dyspnée. Ses antécédents incluaient un diabète de type 1, un syndrome des anti-phospholipides veineux et une candidose cutanéomuqueuse chronique floride depuis l'adolescence. Le bilan biologique montrait une anémie macrocytaire régénérative (réticulocytes 252 G/L), une haptoglobine effondrée, et un test de Coombs direct positif (anti-C3d et anti-IgG). Le scanner thoraco-abdomino-pelvien révélait un syndrome tumoral, et la biopsie ganglionnaire confirmait un **lymphome de la zone marginale avec clone lymphocytaire circulant**. Compte tenu du terrain auto-immun et infectieux, un déficit immunitaire sous-jacent a été recherché. L'analyse génétique identifiait une mutation GoF de STAT1 (exon 10, c.800C>T ; p.Ala267Val) à l'état hétérozygote, également retrouvée chez ses deux enfants asymptomatiques.

DISCUSSION

Les mutations GoF de STAT1, le plus souvent transmises sur un mode autosomique dominant, sont connues pour leur association à des maladies auto-immunes et infectieuses. Dans ce cas, l'anémie hémolytique pourrait être expliquée par deux mécanismes distincts : soit comme manifestation paranéoplasique liée au lymphome de la zone marginale, soit par un processus auto-immun directement favorisé par la mutation STAT1 et le déséquilibre de la tolérance immunitaire (perte de régulation Treg).

Le lien entre mutations STAT1 et hémopathies lymphoïdes reste incertain. Dans les cohortes, 4 à 5 % des patients présentent un cancer, le plus souvent solide. Quelques cas de lymphomes ont néanmoins été rapportés, notamment un cas familial de lymphome de Hodgkin associé à une mutation STAT1 T437N.

CONCLUSION

L'histoire de ce patient illustre une présentation typique de déficit immunitaire lié à une mutation rare de STAT1, et souligne l'intérêt d'un dépistage génétique dans des tableaux complexes associant auto-immunité, infections à répétition et hémopathie.

- Aldave Becerra, Juan Carlos, and Enrique Cachay Rojas. "A 3-Year-Old Girl with Recurrent Infections and Autoimmunity due to a STAT1 Gain-of-Function Mutation: The Expanding Clinical Presentation of Primary Immunodeficiencies." Frontiers in pediatrics vol. 5 55. 17 Mar. 2017, doi:10.3389/fped.2017.00055
- Henrickson, Sarah E et al. "Gain-of-Function STAT1 Mutation With Familial Lymphadenopathy and Hodgkin Lymphoma." Frontiers in pediatrics vol. 7 160. 30 Apr. 2019, doi:10.3389/fped.2019.00160
- Zhang, Wenjing et al. "Clinical Relevance of Gain- and Loss-of-Function Germline Mutations in STAT1: A Systematic Review." Frontiers in immunology vol. 12 654406. 11 Mar. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.654406